

Közzétették az előrehaladott idiopátiás tüdőfibrózisban szenvedő betegek nintedanib kezelésére vonatkozó klinikai vizsgálat adatait

- Az INSTAGE® vizsgálat eredményeit a *New England Journal of Medicine* folyóiratban publikálták¹
- A vizsgálatot idiopátiás tüdőfibrózisban (IPF) szenvedő, erősen csökkent gázcsere-funkciójú betegek körében végezték, akiket általában kizárnak a klinikai vizsgálatokból¹
- A nintedanib hatásossági és biztonságossági jellemzői előrehaladott IPF-ben szenvedő betegeknél hasonlóak voltak a korábbi, kevésbé előrehaladott betegségben szenvedők körében végzett vizsgálatokban megfigyelthez^{1,2,3,4}
- A szildenafil és a nintedanib kombinációja nem mutatkozott szignifikánsan kedvezőbbnek, mint az önmagában adott nintedanib¹

Ingelheim, Németország, 2018. szeptember 16. – Bemutatták az INSTAGE® vizsgálat eredményeit az Európai Tüdőgyógyászati Társaság (*European Respiratory Society, ERS*) 2018. évi, Párizsban megrendezett nemzetközi konferenciáján, és közzétették a *New England Journal of Medicine* szakfolyóiratban¹. A vizsgálat az idiopátiás tüdőfibrózisban (IPF) szenvedő, erősen csökkent gázcsere-funkciójú betegek egy részhalmozásáról nyújt klinikai adatokat, akikről csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésünkre. Az adatok alapján az INSTAGE® vizsgálatban a nintedanib hatásossági és biztonságossági jellemzői hasonlóak voltak az INPULSIS® és TOMORROW vizsgálatban részt vevő, kevésbé előrehaladott betegségben szenvedő betegeknél megfigyelthez^{1,2,4}.

Az INSTAGE® célja a nintedanib + szildenafil kombinált kezelés nintedanib monoterápiához viszonyított biztonságosságának és hatásosságának értékelése volt IPF-ben szenvedő, erősen csökkent gázcsere-funkciójú betegeknél (becsült DLco \leq 35%), akiket a korábbi vizsgálatokból nagyrészt kizártak¹. Az INSTAGE® ezért fontos klinikai információkat nyújt erről a betegcsoportról. Az INSTAGE® randomizált, kettős vak elrendezésű, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amelyben összesen 274 beteg vett részt¹.

A vizsgálat arra a következtetésre jutott, hogy a nintedanib szildenafilal történő kombinálása az önmagában adott nintedanibhoz képest nem eredményezett szignifikáns növekedést a kiinduláskor és a 12. héten meghatározott SGRQ összpontszám különbségében (elsődleges végpont)¹.

„A számokat tekintve az egészségi állapothoz kapcsolódó valamennyi életminőségi mérőszám, valamint a tüdőfunkciós eredmények szerint is a kombináció volt a kedvezőbb. Fontos, hogy az INSTAGE® vizsgálatból klinikailag releváns, új információkat nyertünk a nintedanib e betegpopulációban történő alkalmazásáról. Az INSTAGE® vizsgálat csak nintedanibbal kezelt résztvevőinek erőltetett kilégzési vitálkapacitásában (FVC) bekövetkezett változás nagyon hasonló volt az INPULSIS® vizsgálatok nintedanibbal kezelt résztvevőinél tapasztalt változásokhoz – mondta el a vizsgálatot vezető *Martin Kolb* professzor. Ez arra utal, hogy a nintedanib ugyanúgy mérsékelheti a tüdőfunkció romlását az előrehaladottabb IPF-ben szenvedőknél, mint azoknál, akik betegsége kevésbé előrehaladott. Megnyugtató volt látni továbbá, hogy az ezeknél a súlyosabb betegeknél előforduló nemkívánatos események nem különböztek a betegség enyhébb formáiban szenvedőknél megfigyeltektől.”

Az INSTAGE® vizsgálatban a kiinduláskor és a 12., illetve 24. héten mért forszírozott vitálkapacitás (FVC) különbsége a csak nintedanibbal kezeltéknél $-25,5$, illetve $-58,2$ ml volt¹. Ez összhangban van a III. fázisú INPULSIS® vizsgálatokban megfigyelttel². Bár a vizsgálat nem mutatott ki statisztikai szignifikanciát az elsődleges végpont tekintetében, és a fent ismertetett megállapítások feltáró jellegűek, így is klinikailag fontos információt nyújtanak.

A vizsgálat nem azonosított új, a biztonságosságra vonatkozó figyelmeztető jelet¹. Azoknak a betegeknek az aránya, akik a nemkívánatos események miatt csökkentették vagy megszakították, vagy nemkívánatos esemény miatt idő előtt abbahagyták a nintedanib kezelést, az INPULSIS® vizsgálatokban tapasztaltnál hasonló volt¹. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt¹.

„Az INSTAGE® vizsgálatból nyert adatok azért különösen fontosak, mert eddig kevés ismeretünk volt az IPF-ben alkalmazott kezelések, így a nintedanib kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról erősen csökkent gázcsere-funkciójú betegeknél – mondta *Dr. Susanne Stowasser*, a Boehringer Ingelheim tüdőgyógyászati kutatási területének társvezetője. Az INSTAGE® vizsgálat eredményei alátámasztják, hogy a nintedanib az IPF-betegek széles spektrumánál alkalmazható.”

Megnyugtató, hogy az INSTAGE® vizsgálatban a nintedanib erősen csökkent gázcsere-funkciójú betegeknél mutatott hatásossági és biztonságossági jellemzői hasonlóak voltak a korábbi, kevésbé előrehaladott betegségben szenvedők körében végzett vizsgálatokban megfigyelthez^{1,2,3,4}.

Az IPF-ről

Az IPF egy ritka, folyamatos állapotromlással járó, végzetes kimenetelű tüdőbetegség, amely világszerte mintegy 3 millió embert érint^{5,6,7}. A tüdő progresszív hegesedése légzési nehézséget okoz, valamint a tüdőfunkció folyamatos és visszafordíthatatlan romlásával jár^{5,8}. A betegség előrehaladtával a tüdőfunkció fokozatosan és visszafordíthatatlanul romlik⁵. Az IPF

betegségről további információ és információs anyagok a Life with IPF oldalon (<https://www.lifewithipf.com>) érhetők el.

Az INSTAGE® vizsgálat bemutatása

A korábbi STEP-IPF vizsgálat eredményei arra utaltak, hogy a nintedanib és szildenafil kombinációjával végzett kezelés előnyös lehet a súlyosan csökkent DLco-értékkel rendelkező IPF-betegek oxigénellátottsága, gázcserevel kapcsolatos tünetei (DLco) és életminősége tekintetében^{1,9}.

Ezt követően került sor a randomizált, kettős vak elrendezésű, párhuzamos csoportos INSTAGE® vizsgálatra 13 országban, amelyben 274 IPF-beteg vett részt, akik becsült DLco értéke nem haladta meg a 35%-ot. A betegek véletlenszerű besorolás alapján 1:1 arányban nintedanib 150 mg (naponta 2x) + szildenafil 20 mg (naponta 3x) kezelésben vagy nintedanib 150 mg (naponta 2x) + placebo kezelésben részesültek 24 héten keresztül. 137 beteget kezeltek nintedanib és szildenafil kombinációjával, és 136 beteg kapott nintedanib + placebo kezelést. Az elsődleges végpont a St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) betegség-specifikus életminőséget vizsgáló kérdőív szerinti összpontszám változása volt a kiindulástól a 12. hétig. Másodlagos végpontként vizsgálták a kiindulási és a 24. heti SGRQ összpontszám közötti különbséget és a University of California, San Diego a napi tevékenység során előforduló nehézlégzésre vonatkozó kérdőívvel (UCSD-SOBQ) mért, 12. és 24. heti pontszámot. Másodlagos végpont volt továbbá azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a kezelés során a kezelés kezdetétől az utolsó kezelést követő 28. napig súlyos nemkívánatos esemény fordult elő. További, előre meghatározott hatásossági végpontok voltak a következők: az EQ-5D 5 szintű és EQ-5D VAS (visual analog scale; vizuális analóg skála) általános életminőség kérdőív összpontszám változása; a forszírozott kilégzési vitálkapacitás (FVC), az oxigénszaturáció (SpO₂) és a DLco kiindulási és 12., illetve 24. heti értéke közötti különbség; az agyi nátriuretikus peptid (brain natriuretic peptide, BNP) kiindulási és 24. heti szintjének különbsége; az FVC legalább

5%-os becsült abszolút romlásáig vagy a halálig eltelő idő; az FVC legalább 10%-os becsült relatív csökkenéséig vagy a halálig eltelő idő; a DLco legalább 15%-os becsült relatív csökkenéséig eltelő idő; akut fellángolások; bármilyen okból bekövetkező halál¹.

A nintedanibról

A nintedanibot jóváhagyták a ritka tüdőbetegségnek számító idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) kezelésére, és kimutatták, hogy lassítja a betegség progresszióját, a tüdőfunkció éves csökkenési sebességével mérve¹⁰. A nintedanib a két olyan antifibrotikus gyógyszer egyike, amelyről kimutatták, hogy csökkenti az IPF progresszióját, és csupán ezt a két gyógyszert hagyták jóvá és javasolják nemzetközi irányelvek az IPF-betegek farmakológiai kezelésére¹¹.

A nintedanibbal kutatások folynak továbbá a szisztémás szklerózissal összefüggő intersticiális tüdőbetegségben (SSc-ILD) szenvedő, valamint a krónikus, fibrózis típusú, progresszív fenotípusú intersticiális tüdőbetegség (PF-ILD) más formáiban szenvedő betegeknél^{12,13}.

Célcsoportok

Ezt a sajtóközleményt a Boehringer Ingelheim cég központi irodája (Ingelheim, Németország) adta ki, és a cég globális üzleti tevékenységéről nyújt tájékoztatást. Kérjük, vegye figyelembe, hogy országonként változhat az egyes gyógyszerek forgalomba hozatalának engedélyezése, illetve az engedélyezett termékekre vonatkozó információk, és esetleg specifikus sajtóközleményt adhattak ki azokban az országokban, ahol a Boehringer Ingelheim üzleti tevékenységet folytat.

Referenciák

1. Kolb M, Raghu G, Athol U, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1811737
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
3. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
4. Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-9.
5. Ley B, et al. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-440.
6. Nalysnyk L, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-361.
7. Data on file. Boehringer Ingelheim. Worldwide prevalence 2016
8. NHLBI, NIH. What is idiopathic pulmonary fibrosis? www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ipf/ (elérés időpontja: 2018. augusztus)
9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
10. OFEV® Summary of Product Characteristics-July 2017. Boehringer Ingelheim International GmbH
11. Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
12. SENSISCIS™ trial. Clinical trial: A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597933> (elérés időpontja: 2018. augusztus)
13. INBUILD® trial. Clinical trial: Efficacy and safety of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178> (elérés időpontja: 2018. augusztus)